

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 525**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2014 PCT/CN2014/075770**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180238**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2014 E 14794605 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2995308**

54 Título: **Composición farmacéutica antihipóxica y su aplicación**

30 Prioridad:

06.05.2013 CN 201310162336

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2018

73 Titular/es:

**CHANGZHOU HI-TECH DISTRICT MULTIPLE
 DIMENSION INDUSTRY TECHNOLOGY
 INSTITUTE CO., LTD. (100.0%)
 17F-1704 Jiaxin Bldg A 18 Hengshan Rd New
 District Changzhou
 Jiangsu 213022, CN**

72 Inventor/es:

**XIE, HEBING;
 LI, QINGYI;
 GU, SHUHUA y
 LV, WEIHONG**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 668 525 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**Composición farmacéutica antihipóxica y su aplicación**

5

Campo técnico

10 La presente invención hace referencia al campo farmacéutico, y en especial involucra una composición farmacéutica antihipóxica y su aplicación para enfermedades y padecimientos causados por hipoxia.

Estado de la técnica

15 La hipoxia se refiere a un proceso patológico en el que el metabolismo, la función y la estructura morfológica del tejido, cambian anormalmente debido a la falta de suministro de oxígeno o al deterioro del oxígeno. Tales patologías como la conmoción (shock), la disfunción respiratoria, la insuficiencia cardíaca y la anemia, etc., pueden dañar órganos vitales para la vida, como el cerebro y el corazón, e incluso provocar la muerte de personas. La hipoxia también es común en procesos patológico ambientalmente afectados. Volar a gran altitud, el buceo y el trabajo en ambientes hipóxicos severos como mesetas, cabinas herméticas o túneles influirán directamente en las actividades de las personas, incluso amenazando sus vidas. Por lo tanto, es de gran importancia social estudiar y desarrollar fármacos antihipóxicos.

25 La hipoxia podría ralentizar el metabolismo aeróbico de los tejidos en todo el cuerpo. Muchas investigaciones indican que el daño a las mitocondrias puede ser el núcleo de la disfunción del metabolismo energético de las células después de la hipoxia. En circunstancias de hipoxia, el organismo produce un gran número de radicales libres. Las mitocondrias, el principal productor de radicales libres endógenos, son el objetivo de los radicales libres. Los radicales libres de oxígeno producidos después de la hipoxia pueden producir una reacción tóxica a la biomacromolécula, reflejándose principalmente en la peroxidación lipídica, que puede causar una estructura y disfunción anormales de la membrana. La fluidez de las mitocondrias disminuye después de que se vean afectadas por los radicales libres, lo que disminuye la función de las mitocondrias y ralentiza la actividad de la enzima en la membrana. La degradación de los fosfolípidos de la membrana mitocondrial puede provocar daños en las mitocondrias, lo que influirá en la actividad de la citocromo c-oxidasa y la ATP sintasa, disminuyendo la síntesis de ATP y causando directamente el deterioro celular del organismo y el deterioro del metabolismo energético.

40 Por ello, la profilaxis y el tratamiento más importante para la hipoxia es garantizar el suministro de oxígeno al organismo a fin de mantener un funcionamiento saludable de su metabolismo energético, prevenir y tratar el deterioro del histocito. Clínicamente, mareos, encefalopatía, tinnitus, visión tenue, astenia de las extremidades, disminución de la capacidad de ejercicio, lentitud mental y deterioro de la memoria, o náuseas, vómitos, palpitaciones, braquipnea, polipnea y latidos cardíacos rápidos y débiles son enfermedades generales por la hipoxia. Además, la hipoxia también puede causar complicaciones graves que incluyen, entre otros, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y edema cerebral, trastorno respiratorio, lesión del nervio óptico, lesión del nervio craneal y apoplejía cerebral.

45 La hipoxia se puede clasificar en cuatro tipos: hipoxia hipotónica, hipoxia anémica, hipoxia circulatoria e hipoxia histogénica. La hipoxia anémica y la hipoxia histogénica son causadas por el deterioro del oxígeno, mientras que la hipoxia hipotónica y la hipoxia circulatoria son causadas por la falta de suministro de oxígeno. Clínicamente, es común la coexistencia de hipoxia mixta, hipoxia hipotónica e hipoxia circulatoria.

50 La hipoxia hipotónica, una hipoxia común en la era de la producción industrial y en la vida cotidiana, se refiere a la hipoxia causada por la falta de suministro de oxígeno al organismo debido a la disminución obvia de la presión parcial de oxígeno, como la hipoxia causada por disfunción respiratoria externa, la hipoxia de altura, aerohipoxia, hipoxia de túnel, hipoxia de buceo e hipoxia en cabina presurizada, entre las cuales la hipoxia a gran altura es muy común y es el núcleo de la profilaxis y el tratamiento de la hipoxia.

60 La hipoxia de túnel se refiere a la hipoxia causada por el hecho de que la proporción de oxígeno en el aire en el fondo de un túnel o una caverna a cierta profundidad disminuye debido a la alta proporción de dióxido de carbono, lo que lleva a la disminución de la presión parcial de oxígeno. La hipoxia en el buceo y la hipoxia en cabina presurizada se refieren a la hipoxia causada por la disminución de la presión parcial de oxígeno debido a la menor proporción de oxígeno en el ambiente. La profilaxis más común para dicha hipoxia es suplir aire fresco, captar el oxígeno y evacuar la zona sin oxígeno; sin embargo, no existe ningún tratamiento con fármacos.

65 La hipoxia de altura y la aerohipoxia se refieren a la hipoxia que ocurre sobre una meseta o en áreas de gran altura con una altitud de más de 3000 metros, debido a la baja presión del aire y la consiguiente disminución de la presión parcial de oxígeno, así como la diferencia de presión parcial de oxígeno en la atmósfera y los

alvéolos con el aumento de la altitud, lo que influye directamente en el intercambio de gases alveolares, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y la velocidad de liberación del oxígeno vinculante en el organismo, lo que además conduce a la falta de suministro de oxígeno al organismo.

5 El estrés agudo a gran altitud ocurre cuando las personas que viven en las llanuras llegan a las mesetas de más de 3000 m en muy poco tiempo, o cuando las personas que viven en las mesetas van a las llanuras y luego vuelven a las mesetas después de un período de tiempo. En un caso leve, se tienen enfermedades como encefalia, mareos, palpitaciones y braquitectomía, mientras que en un caso severo se tienen enfermedades como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, insomnio, fatiga, hipotensión, distensión abdominal y dolores de pecho. Clínicamente, son comunes la cianosis de los labios y la cara, la mano y el edema de tobillo. El estrés más severo y agudo a gran altitud puede conducir a la vasoconstricción de la vena pulmonar pequeña y aumentar la resistencia, y luego causar hipertensión pulmonar y el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Además, la hipoxia también puede causar trastornos circulatorios linfáticos. De esta manera, se produce edema pulmonar lo que puede ocasionar pequeños espasmos cerebrales y aumentar la permeabilidad, causando otro tipo de estrés agudo a gran altura, como el edema cerebral. El estrés a gran altitud se convertirá en estrés crónico a gran altura si dura más de tres meses. Si el síntoma de la hipoxia de altura no puede desaparecer automáticamente, causará la muerte en personas debido a la necrosis de los órganos vitales como el corazón, el cerebro y los pulmones. Los tratamientos tradicionales no farmacológicos para la hipoxia a gran altitud son la captación de oxígeno a alta presión y la evacuación de la zona de gran altitud. Lo anterior tiene buena eficacia, pero no puede usarse ampliamente debido a varias condiciones. El tratamiento adyuvante con fármacos a menudo se usa para la hipoxia de altura. Clínicamente, se utilizan diuréticos acetazolamida, corticoide dexametasona, vasodilatador nimodipina, vitaminas y aminofilina, pero su efecto es limitado.

25 La acetazolamida es la más comúnmente utilizada, pero solo funciona hasta cierto punto para las personas que permanecen en una zona de la meseta durante un corto período de tiempo. Para aquellas personas que permanecen zonas de la meseta durante mucho tiempo, no debe tomarse durante un período prolongado, ya que puede causar fácilmente reacciones adversas como alteraciones electrolíticas, poliuria y deshidratación. Tampoco deben tomarse otros fármacos como las hormonas por un período prolongado. Además, la medicina tradicional china con preparaciones que contiene rhodiola que puede ayudar a mejorar la adaptabilidad a la hipoxia también puede usar para la profilaxis y el tratamiento de la hipoxia. Pero funciona lentamente con un efecto limitado para la anti-hipoxia. De conformidad con la literatura en materia de patentes (solicitud de patente de invención china, N°: 200310104871.X), el suplemento de L-carnitina puede prevenir y tratar el estrés a gran altitud. Los ensayos para medir el tiempo de supervivencia con ratones anóxicos bajo presión normal y los ensayos con ratones nadando a baja presión demuestran que la L-carnitina funciona hasta cierto punto para la anti-hipoxia a baja presión. L-carnitina puede promover el metabolismo de los ácidos grasos, reducir la acumulación de metabolitos ácidos como el ácido láctico y aumentar el suministro de energía, reducir el contenido de ácidos grasos libres y ácidos grasos de acilo promoviendo la oxidación de ácidos grasos y reducir el daño a la membrana celular aumentando la estabilidad de la membrana celular, especialmente las células vitales del tejido como las células del miocardio y las células cerebrales y hasta cierto punto desempeñar un papel en la anti-hipoxia. Pero la oxidación de los ácidos grasos necesita consumir grandes cantidades de oxígeno, por lo que el suministro de oxígeno es limitado bajo la condiciones de hipoxia. Por lo tanto, la L-carnitina puede agravar la hipoxia debido a las grandes cantidades de consumo de oxígeno cuando se promueve la oxidación de los ácidos grasos.

45 La hipoxia circulatoria también es común en la práctica clínica. La hipoxia circulatoria, también conocida como hipoxia hipocinética, se refiere a la hipoxia causada por el suministro reducido de oxígeno al tejido debido a la disminución del flujo sanguíneo. Se produce principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedades causadas por el bloqueo de vasos sanguíneos, apoplejía cerebral y aterosclerosis arteriovenosa. En la práctica clínica, a menudo se usan fármacos como el nitrato, el antagonista del adrenoceptor β y el antagonista de Ca que pueden cambiar la hemodinámica y la vinpocetina vasodilatadora cerebral. El papel de los fármacos mencionados anteriormente en la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de células de los tejidos del organismo causada por la hipoxia es limitado y no puede satisfacer la necesidad de prevenir y tratar la hipoxia circulatoria. Además, la trimetazidina que no cambia la hemodinámica, también se usa en la práctica clínica para tratar la hipoxia circulatoria del corazón y el cerebro. La trimetazidina, un potente medicamento contra la angina de pecho, se usa a menudo en la práctica clínica para tratar la insuficiencia coronaria, la estenocardia y el infarto de miocardio previo. Funciona más lento que la nitroglicerina, pero su efecto puede durar más tiempo. El 60% a 70% del suministro normal de energía miocárdica (ATP) proviene de la oxidación del ácido graso libre β , del 20% al 25% de la oxidación de la glucosa y del 5% al 10% de la glucólisis. La trimetazidina puede inhibir la oxidación de los ácidos grasos, promover la oxidación de la glucosa y funcionar hasta cierto punto para la isquemia anti-miocárdica, pero la oxidación de glucosa solo puede proporcionar un 20% de energía, lejos de la energía necesaria para las actividades del corazón y el músculo esquelético. La inhibición de la oxidación de ácidos grasos por la trimetazidina podría causar la acumulación de grandes cantidades de ácidos grasos, que dañarán la estructura de la membrana celular y las mitocondrias, reducirán la actividad de la piruvato deshidrogenasa y, a cambio, inhibirán la oxidación de la glucosa. Por lo tanto, existen varias deficiencias con el uso sólo de la trimetazidina para la profilaxis y el tratamiento de la hipoxia. Los documentos

US8349376, US2007281010, US2006211721, US2006281961y US6572899 divulgan composiciones orales, tales como, tabletas con cápsulas que comprenden acetil-L-carnitina y vinpocetina en diversas relaciones en peso. El documento US8349376 también describe el tratamiento de apoplejías cerebrovasculares que se consideran como enfermedades que pueden ser causadas por hipoxia.

5

En conclusión, todavía existe una brecha para el desarrollo de un fármaco antihipóxico ideal, que bajo condiciones de baja presión o de poco oxígeno (hipoxia hipotónica o hipoxia circulatoria) primero garantice el suministro de oxígeno al organismo y su metabolismo energético normal, protegiendo las células dañadas del tejido debido a la hipoxia, y que obviamente no tenga ningún efecto adverso si se administra a largo plazo. Deberá tener las características de profilaxis y tratamiento. Obviamente, existe una carencia de tal preparación farmacéutica con dichas características y una calidad aceptable para el mercado.

10

Resumen de la invención

15

El primer objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica antihipóxica según la reivindicación 1.

20

El segundo objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica antihipóxica según la reivindicación 5, que pueda prevenir y tratar enfermedades y padecimiento causados por la hipoxia. El tercer objetivo de la presente invención es proporcionar la composición farmacéutica tal y como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4 para su uso como un medicamento.

25

El cuarto objetivo de la presente invención es proporcionar la composición farmacéutica como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de la anti-hipoxia, y para la profilaxis y el tratamiento de diversas enfermedades y padecimientos causados por la hipoxia.

30

El inventor ha descubierto mediante estudios que la L-carnitina (en particular) o un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que puede promover la oxidación de ácidos grasos, puede usarse junto con o preparada en composición con el vasodilatador cerebral vinpocetina para la anti-hipoxia y para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades y padecimientos causados por la hipoxia, garantizando el suministro de oxígeno al organismo y el metabolismo energético normal, así como la protección de las células del tejido dañadas debido a la hipoxia. Tiene las características para la profilaxis y el tratamiento, y se puede administrar durante largos período de tiempo sin efectos adversos obvios. En comparación con el uso de un fármaco solo, el uso combinado de dichos fármacos o el uso de la composición preparada con dichos fármacos puede producir un efecto anti-hipoxia sinérgico distinto, y es adecuado para la profilaxis y el tratamiento de diversas enfermedades y padecimientos causados por hipoxia. El inventor también ha encontrado a través de estudios que la trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma usada para tratar la angina, en particular, hidrocloreuro de trimetazidina, se puede usar junto con o preparada en una composición con vinpocetina y L-carnitina o un derivado de la misma para la anti-hipoxia y para la profilaxis y tratamiento de enfermedades y padecimientos causados por la hipoxia, garantizando el suministro de oxígeno al organismo y el metabolismo energético normal, así como la protección de las células del tejido dañadas debido a la hipoxia. Tiene características para la profilaxis y para el tratamiento, y se puede tomar durante largos períodos de tiempo sin efectos adversos obvios. En comparación con el uso de un solo fármaco, puede producir un efecto anti-hipoxia sinérgico distinto, y es adecuado para la profilaxis y el tratamiento de diversas enfermedades y padecimientos causadas por la hipoxia.

35

40

45

50

La "hipoxia" es un proceso patológico en el que el metabolismo, la función y la estructura morfológica del tejido cambian anormalmente debido a la falta de suministro de oxígeno o por el deterioro del oxígeno. La composición antihipóxica de la presente invención se usa para la profilaxis y el tratamiento del cambio anormal de metabolismo, de la función y estructura morfológica del tejido causado por la falta de suministro de oxígeno o por el deterioro del oxígeno. Es particularmente adecuado para la profilaxis y el tratamiento del cambio anormal del metabolismo, la función y la estructura morfológica del tejido causada por la falta de suministro de oxígeno. Obviamente, la hipoxia hipotónica o hipoxia circulatoria es causada por la falta de suministro de oxígeno al tejido.

55

60

La composición antihipóxica de la presente invención preferiblemente elige la que resiste la hipoxia hipotónica o la hipoxia circulatoria. La hipoxia hipotónica, una hipoxia común en la era de producción industrial y en la vida cotidiana, se refiere a la hipoxia causada por la falta de suministro de oxígeno debido a la disminución obvia de la presión parcial de oxígeno, como la hipoxia causada por disfunción respiratoria externa, la hipoxia de altura, aerohipoxia, hipoxia en túnel, la hipoxia por buceo e hipoxia en cabina presurizada, entre las cuales la hipoxia a gran altitud es muy común. La hipoxia circulatoria, también conocida como hipoxia hipocinética, también es común, en referencia a la hipoxia causada por la reducción del suministro de oxígeno al tejido debido a la disminución del flujo sanguíneo. Se puede clasificar en tres tipos como la hipoxia causada por el bloqueo de los vasos sanguíneos, la hipoxia causada por la estenosis de los vasos sanguíneos y la hipoxia causada por la insuficiencia cardíaca. Se produce principalmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y enfermedades del sistema nervioso, como infartos, insuficiencia

65

cardíaca, estenocardia, infarto de miocardio, enfermedades causadas por bloqueo de vasos sanguíneos, aterosclerosis vascular, infarto cerebral, encefalopatía, migraña, lesión del nervio óptico y lesión del nervio craneal. La hipoxia causada por el bloqueo de los vasos sanguíneos se refiere a la hipoxia que se produce debido a la falta de suministro de sangre al tejido causada por el bloqueo de los vasos sanguíneos debido a la formación de trombos. La hipoxia causada por la estenosis de los vasos sanguíneos se refiere a la hipoxia que ocurre debido a la falta de suministro de sangre al tejido causada por el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo por la arteriosclerosis arteriovenosa. La hipoxia causada por insuficiencia cardíaca se refiere a la hipoxia que ocurre debido a la falta de suministro de sangre al tejido causada por insuficiencia en la potencia cardíaca y el bombeo del corazón.

Clínicamente, los mareos, encefalopatía, tinnitus, visión tenue, astenia de las extremidades, disminución de la capacidad de ejercicio, lentitud mental y deterioro de la memoria, o náuseas, vómitos, palpitaciones, braquipnea, polipnea y latidos cardíacos rápidos y débiles, son enfermedades generales de la hipoxia. Además, el infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, edema pulmonar y edema cerebral, conmoción, trastorno respiratorio, apoplejía cerebral, lesión del nervio óptico, lesión del nervio craneal son enfermedades graves causadas por la hipoxia.

La anti-hipoxia de la presente invención proporciona la profilaxis y tratamiento de las enfermedades y padecimientos causadas por la hipoxia en la práctica clínica, especialmente para enfermedades generales tales como mareos, encefalopatía, tinnitus, visión tenue, astenia de extremidades, disminución de la capacidad de ejercicio, lentitud mental y deterioro de la memoria, o náuseas, emesis, palpitaciones, braquipnea, polipnea y latidos cardíacos rápidos y débiles, y enfermedades de servicio como infarto de miocardio, angina de pecho, edema pulmonar y edema cerebral, apoplejía cerebral, conmoción, trastorno respiratorio, lesión del nervio óptico, lesión del nervio craneal y apoplejía cerebral.

En conclusión, la presente invención desarrolla creativamente una composición farmacéutica contra la hipoxia.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene vinpocetina, L-carnitina o un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con su relación en peso como una de las características técnicas importantes. En términos generales, la relación en peso de vinpocetina, L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y clorhidrato de trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención puede ser de aproximadamente 1:3-30000:0,03-60, o de aproximadamente 1:33-1800:0,5-12. La mejor relación en peso de vinpocetina, L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y clorhidrato de trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención se puede alcanzar mediante estudio de acuerdo con la diferencia de medicamentos compatibles seleccionados, métodos de administración e indicaciones.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina, con su relación en peso como una de las características técnicas importantes. En términos generales, la relación en peso de vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina puede ser de aproximadamente 1:33-1800:0,5-12, o de aproximadamente 1:300:2. La mejor proporción de clorhidrato de vinpocetina, L-carnitina y trimetazidina en la composición farmacéutica de la presente invención se puede alcanzar a través del estudio de acuerdo con la diferencia de los métodos e indicaciones de administración.

En la composición farmacéutica de la presente invención, los derivados de L-carnitina son L-carnitina, acetil L-carnitina, propionil L-carnitina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. L-carnitina, acetil L-carnitina y sus sales farmacéuticamente aceptables son preferibles, L-carnitina en particular.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales formadas por L-carnitina o un derivado de la misma y trimetazidina con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metilsulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

La composición antihipóxica de la presente invención puede combinarse mediante fármacos que podrían mejorar o promover la cardiodinámica o la hemodinámica cerebral, tales como la composición de dos o más fármacos de nitrato (mononitrato de isosorbida, nitroglicerina), antagonista de los receptores adrenérgicos β (carvedilol) y Ca- antagonista (nifedipina), o composición de una o más combinaciones de fármacos que pueden mejorar o promover la cardiodinámica o la hemodinámica cerebral con uno, dos o tres fármacos tales como L-carnitina o un derivado de los mismos, trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y vinpocetina.

La preparación farmacéutica de la presente invención contiene el ingrediente activo vinpocetina y L-carnitina, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La relación en peso de vinpocetina y L-carnitina puede ser de aproximadamente 1:33 a aproximadamente 1:1800, tal como aproximadamente 1:300.

ES 2 668 525 T3

- 5 La preparación farmacéutica de la presente invención contiene el ingrediente activo vinpocetina, L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La relación en peso de vinpocetina, L-carnitina o un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 1:3-3000:0,03-60, o de aproximadamente 1:33-1800:0,5- 33.
- 10 La preparación farmacéutica de la presente invención contiene el ingrediente activo vinpocetina, L-carnitina, hidrocloreuro de trimetazidina y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La relación en peso de vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina puede ser de aproximadamente 1:15-1500:0,1-25, o de aproximadamente 1:300:2.
- 15 La preparación farmacéutica de la presente invención puede tomarse por administración oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intramuscular, peritoneal, subcutánea, rectal y la administración parcial.
- 20 La preparación farmacéutica de la presente invención puede producirse de formas adecuadas para su administración oral, tales como tabletas, tabletas de liberación sostenida, pastillas, soluciones acuosas o suspensiones de aceites mixtos, gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas o siropes.
- La preparación farmacéutica de la presente invención se puede envasar en una combinación, en la que el fármaco puede ser una preparación oral o inyectable.
- 25 La preparación oral de la presente invención se puede fabricar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido para producir una composición farmacéutica oral, y dicha composición puede incluir una o más sustancias tales como edulcorantes, agentes correctores, colorantes y conservantes para hacer preparaciones estéticas y palatables.
- 30 La tableta contiene ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden mezclar con ingredientes activos y que seas adecuados para hacer tabletas. Los excipientes pueden ser diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación, disgregantes como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, almidón de maíz o alginato, aglutinantes tales como el almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga y lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o polvos de talco.
- 35 El comprimido puede estar sin recubrir o recubierto con materiales solubles en agua con sabor enmascarado, como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o materiales de retardantes tales como etilcelulosa y butirato de acetato de celulosa, en virtud de tecnologías conocidas por el público para enmascarar su desagradable sabor o para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, y además mantener el efecto del fármaco durante más tiempo.
- 40 La preparación oral de la presente invención también se puede proporcionar en formas de cápsula de gelatina dura, con el ingrediente activo mezclado con diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín, o cápsulas de gelatina blanda, con el ingrediente activo mezclado con vehículos solubles en agua tales como polietilenglicol o agentes oleosos tales como aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.
- 45 La suspensión acuosa de la presente invención contiene sustancias activas y excipientes o dispersantes que se pueden mezclar con sustancias activas y que son adecuados para hacer una suspensión en agua. Dichos excipientes incluyen una suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga. Dichos dispersantes pueden ser fosfolípidos naturales tales como lecitina, o producto de condensación de óxido de alquileno y ácido graso tal como estearato de polioxietileno, o producto de condensación de óxido de alquileno y alcohol alifático de cadena larga tal como diecisiete alcohol etilenoxi cetílico, o producto de condensación de óxido de alquileno y éster parcial derivado de grasa y hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitán.
- 50 La inyección de la presente invención es un polvo de inyección estéril o sustancias activas que contienen cristales, y se prepara mediante disolución de cristales con agua o disolventes orgánicos tales como alcohol, metanol, acetona, cloroformo, y luego secando la solución a temperatura normal o de congelación.
- 55 La inyección de la presente invención es una inyección estéril que contiene sustancias activas, y se prepara usando agua, o solución de ringer, solución de cloruro de sodio y / o solución de glucosa como vehículo.
- 60 La inyección de la presente invención puede administrarse en el flujo sanguíneo de los pacientes u otro sitio para liberar el fármaco mediante inyección intramuscular parcial o rápida o en el flujo sanguíneo de los pacientes a través de un goteo intravenoso.
- 65

Las preparaciones de la presente invención pueden envasarse en una combinación mezclando la preparación de L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con la de la trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma comercializada de acuerdo con cierta proporción.

5

Las preparaciones de la presente invención pueden empaquetarse en una combinación mezclando la preparación de L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con preparación de trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la de vinpocetina vendida en el mercado de acuerdo con cierta proporción.

10

La presente invención también proporciona un procedimiento para hacer preparaciones farmacéuticas, incluyendo el procedimiento para mezclar las composiciones farmacéuticas de la presente invención con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

La presente invención también proporciona un procedimiento contra la hipoxia, que proporciona un inhibidor de co-tiolasa 3-cetocídico tal como el hidrocloreuro de trimetazidina o el inhibidor de fosfodiesterasa tal como vinpocetina sola con L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o de ambos con L-carnitina o un derivado y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno antes del otro o simultáneamente, a personas que estarán expuestas en un entorno hipóxico o que padecen enfermedades causadas por hipoxia, o que proporcione composiciones farmacéuticas o preparaciones preparadas a partir de tales composiciones de la presente invención para las personas que estarán expuestas en un ambiente hipóxico o aquellas que están sufriendo enfermedades causadas por la hipoxia, ya sea como tratamiento o como profilaxis de la hipoxia.

20

25

Para adultos de 60 kg, la dosificación diaria de L-carnitina o un derivado de la misma es de 10-500 mg / kg; vinpocetina 0,05-0,5 mg / kg; clorhidrato de trimetazidina 0,1-1,5 mg / kg.

Realización

30

Los siguientes ejemplos se usan únicamente a fin de explicar mejor la presente invención, y no para limitar su alcance.

35

Ejemplo 1: Observación de la influencia de la composición inyectada por vía intravenosa de vinpocetina y L-carnitina en diferentes dosis en ratones bajo condición de hipoxia normobárica

Vinpocetina: 0,75; 2,25; 4,5 mg / kg, el equivalente a una dosis diaria de aproximadamente 5, 15, 30 mg para una persona.

40

L-carnitina: 150, 450, 1350 mg / kg, el equivalente de una dosis diaria de aproximadamente 1, 3, 9 g para una persona (la dosis más alta es equivalente a aproximadamente un tercio a un cuarto de la dosis de inyección clínica más alta).

45

L-carnitina + vinpocetina: ajustado como 150 + 0,75, 150 + 2,25, 150 + 4,5, 450 + 0,75, 450 + 2,25, 450 + 4,5, 1350 + 0,75, 1350 + 2,25, 1350 + 4,5mg / kg según un efecto diferente de las dos drogas.

Se eligen 100 ratones machos con un peso de $20 \pm 2g$, agrúpelos aleatoriamente en 10 por peso con cada grupo de 10 ratones, y luego se inyecta 10 ml / kg de preparación a los grupos experimentales, y el mismo volumen de solución salina normal al grupo de control mediante inyección intravenosa en la cola una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la última inyección, se coloca cada ratón en una botella de boca ancha de 160 ml, en la que se hayan preagregado 5 g de sosa, y luego se cierra herméticamente las tapas con vaselina. Se registra el tiempo de supervivencia de los ratones con su muerte como indicador. [Yue ZHENG, Yang Ji, *Animal Models Commonly Used in Researches for Increasing Hypoxia Tolerance and Medicines for Increasing Hypoxia Tolerance*, Pharm J Chin PLA, 2010, 26(2):170-173]. Véanse los resultados en la tabla 1.

50

55

Tabla 1 Comparación de la tolerancia a la hipoxia y el tiempo de supervivencia de los ratones en condiciones de hipoxia normobárica (n=10, $\bar{x} \pm S$).

60

Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia prolongado (%)
Grupo de control	22,1±64,4	-

ES 2 668 525 T3

L-carnitina 150 + vinpocetina 0,75	27,6±3,2*	24,9
L-carnitina 150 + vinpocetina 2,25	29,4±4,6**	33,0
L-carnitina 150 + vinpocetina 4,5	31,7±5,1**	43,4
L-carnitina 450 + vinpocetina 0,75	31,2±2,4**	41,1
L-carnitina 450 + vinpocetina 2,25	33,8±2,8**	53,8
L-carnitina 450 + vinpocetina 4,5	36,9±1,9**	66,6
L-carnitina 1350 + vinpocetina 0,75	33,8±3,7**	52,9
L-carnitina 1350 + vinpocetina 2,25	36,6±6,1**	65,6
L-carnitina 1350 + vinpocetina 4,5	39,1±5,6**	76,9

Observaciones: En comparación con el grupo de control, *P<0,05, ** P <0,01.

5 Se muestra que la tolerancia a la hipoxia y el tiempo de supervivencia de cada ratón en grupos que reciben la preparación puede prolongarse significativamente, lo que demuestra que la composición de L-carnitina y vinpocetina es antihipóxica y puede prevenir y tratar las enfermedades y padecimientos causados por la hipoxia. El tiempo de supervivencia prolongado está muy influenciado y se asocia positivamente con la proporción de L-carnitina, y la mejor proporción de vinpocetina y L-carnitina es de 1:300.

10 **Ejemplo 2:** Observación de la influencia de la administración intragástrica de L-carnitina y vinpocetina en diferentes dosis en ratones en condiciones de hipoxia normobárica

15 Vinpocetina: 0,75, 1,5, 2,25 mg / kg, el equivalente a la dosis diaria de aproximadamente 5, 10, 15 mg para una persona.

L-carnitina: 150, 300, 450 mg / kg, el equivalente a la dosis diaria de aproximadamente 1, 2, 3 g para una persona.

20 L-carnitina + vinpocetina: ajustado como 150 + 1,5, 300 + 0,75, 300 + 1,5, 300 + 2,25, 450 + 1,5mg / kg según el efecto diferente de los dos fármacos.

25 Se eligen 80 ratones machos con un peso de 20 ± 2g, agrúpelos aleatoriamente en 8 por peso con cada grupo de 10 ratones, y luego administre 20 ml / kg de preparación intragástrica a los ratones de grupos experimentales, y el mismo volumen de solución salina normal al grupo control una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la última administración, se coloca cada ratón en una botella de boca ancha de 160 ml, en la que se hayan agregado previamente 5 g de cal sodada, y luego cierre herméticamente las tapas con vaselina.

30 Se registra el tiempo de supervivencia de los ratones con su muerte como el indicador. Se muestra que cuando la dosificación de vinpocetina es 1,5 mg / kg, la relación en peso de L-carnitina y vinpocetina puede prolongar significativamente el tiempo de tolerancia a la hipoxia de los ratones a presión normal, y el tiempo de tolerancia a la hipoxia se prolonga a medida que aumenta la dosis de L-carnitina y cuando la dosificación de L-carnitina es de 300 mg / kg, la relación en peso de L-carnitina y vinpocetina puede prolongar significativamente el tiempo de tolerancia a la hipoxia de los ratones a presión normal, y el tiempo de tolerancia a la hipoxia se prolonga a medida que aumenta la dosis de vinpocetina. Véanse los resultados en la tabla 2.

40 **Tabla 2 Comparación de la tolerancia a la hipoxia y el tiempo de supervivencia de los ratones en condiciones de hipoxia normobárica (n=10, x ± S).**

Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia prolongado (%)
Grupo de control	22,6±3,4	-
L-carnitina 150 + vinpocetina 1,5	28,5±3,2***	26,1
L-carnitina 300 + vinpocetina 0,75	29,1±4,5**	28,8
L-carnitina 300 + vinpocetina 1,5	31,6±5,4**	44,2

L-carnitina 300 + vinpocetina 2,25	32,8±5,7**	45,1
L-carnitina 450 + vinpocetina 1,5	33,9±4,9**	45,1

Observaciones: En comparación con el grupo de control, **P<0,01.

5 Se muestra que la composición de L-carnitina y vinpocetina es antihipóxica y puede prevenir y tratar las enfermedades y enfermedades causadas por la hipoxia, y la mejor relación de peso de vinpocetina y L-carnitina es de 1:300.

10 **Ejemplo 3:** Comparación de la administración intragástrica de L-carnitina 450 mg / kg + vinpocetina 1,5 mg / kg con la de L-carnitina o vinpocetina sola en ratones en condiciones de hipoxia normobárica

15 Se eligen 40 ratones machos con un peso de 20 ± 2g, agrúpelos aleatoriamente en 4 por peso con cada grupo de 10 ratones, y luego se administra 20 ml / kg de preparación intragástrica a los ratones de grupos experimentales, y el mismo volumen de solución salina normal al grupo control una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la última administración, se coloca cada ratón en una botella de boca ancha de 160 ml, en la que se hayan agregado previamente 5 g de cal sodada, y luego se cierra herméticamente las tapas con vaselina. Se registra el tiempo de supervivencia de los ratones con su muerte como el indicador. Véanse los resultados en la tabla 3.

20 **Tabla 3 Comparación de la tolerancia a la hipoxia y el tiempo de supervivencia de los ratones en condiciones de hipoxia normobárica (n = 10, x ± S).**

Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia prolongado (%)
Grupo de control	22,5±5,6	-
Vinpocetina 1,5	25,1±4,8*	13,6
L-carnitina 450	29,6±3,6**	31,6
Vinpocetina 1,5 + L-carnitina 450	31,7±5,1**	56,4

Observaciones: En comparación con el grupo de control, *P<0,05, **P<0,01.

25 Esta muestra que, en comparación con el uso de L-carnitina o vinpocetina sola, la vinpocetina 1,5 mg / kg + L-carnitina 450 mg / kg puede prolongar significativamente el tiempo de tolerancia a la hipoxia de los ratones. Los dos fármacos tienen un efecto sinérgico, y la preparación del compuesto es superior a la preparación individual.

30 **Ejemplo 4:** Observación de la influencia de la inyección de vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina en diferentes proporciones en peso en ratones bajo la condición de hipoxia normobárica

35 Clorhidrato de trimetazidina: 1,12, 2,25, 4,5, 9mg / kg, el equivalente a la dosis diaria de 7,5, 15, 30, 60 mg en humanos.

Vinpocetina: 0,75, 2,25, 4,5mg / kg, el equivalente a una dosis diaria de aproximadamente 5, 15, 30 mg para una persona.

40 L-carnitina: 150, 450, 1350 mg / kg, el equivalente a la dosis diaria de 1, 3, 9 g para una persona.

45 Se eligen 370 ratones machos con un peso de 20 ± 2g, agrúpelos aleatoriamente en 37 por peso con cada grupo de 10 ratones, y luego se inyecta 10 ml / kg de preparación a los grupos experimentales, y el mismo volumen de solución salina normal al grupo control una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la última inyección, se coloca cada ratón en una botella de boca ancha de 160 ml, en la que previamente se han agregado 5 g de sosa, y luego se cierra herméticamente las tapas con vaselina. Se registre el tiempo de supervivencia de los ratones con su muerte como el indicador. Véanse los resultados en la tabla 4.

50 **Tabla 4 Comparación de la tolerancia a la hipoxia y el tiempo de supervivencia de los ratones en**

ES 2 668 525 T3

condiciones de hipoxia normobárica (n=10, x ± S)

Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia prolongado (%)
Grupo de control	22,4±3,2	
L-carnitina 150 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 9	33,1±4,6**	47,1
L-carnitina 150 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	31,5±4,5**	40,0
L-carnitina 150 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	30,8±5,1**	36,9
L-carnitina 150 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	29,9±5,1**	32,9
L-carnitina 450 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 9	35,6±4,2**	58,2
L-carnitina 450 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	34,4±4,1**	52,9
L-carnitina 450 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	31,7±5,1**	44,4
L-carnitina 450 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	31,2±4,6**	38,7
L-carnitina 1350 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 9	36,1±4,9**	60,4
L-carnitina 1350 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	34,7±5,7**	54,2
L-carnitina 1350 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	33,2±5,4**	47,6
L-carnitina 1350 + vinpocetina 0,75 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	32,4±5,2**	44,0
L-carnitina 150 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 9	35,1±4,2**	56,0
L-carnitina 150 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	34,2±4,5**	52,0
L-carnitina 150 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	32,6±4,6**	44,9
L-carnitina 150 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	31,4±5,0**	39,6
L-carnitina 450 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 9	35,9±4,4**	59,6
L-carnitina 450 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	34,9±4,7**	55,1
L-carnitina 450 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	33,6±4,4**	49,3
L-carnitina 450 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	32,8±4,4**	45,8
L-carnitina 1350 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 9	37,4±4,7**	66,2
L-carnitina 1350 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	36,4±4,6**	61,8
L-carnitina 1350 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	35,7±4,6**	58,7
L-carnitina 1350 + vinpocetina 2,25 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	33,9±4,8**	50,7
L-carnitina 150 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 9	37,3±4,6**	65,8
L-carnitina 150 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	36,5±4,5**	62,2
L-carnitina 150 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	35,3±5,1**	56,9

ES 2 668 525 T3

L-carnitina 150 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	34,4±5,4**	52,9
L-carnitina 450 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 9	39,3±5,2**	74,7
L-carnitina 450 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	31,7±5,1**	66,7
L-carnitina 450 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	36,6±4,8**	62,7
L-carnitina 450 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	35,1±4,6**	56,0
L-carnitina 1350 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 9	40,2±4,9**	78,7
L-carnitina 1350 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 4,5	38,9±5,7**	72,9
L-carnitina 1350 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 2,25	37,8±5,4**	68,0
L-carnitina 1350 + vinpocetina 4,5 + clorhidrato de trimetazidina 1,12	36,1±5,2**	60,4

Observaciones: En comparación con el grupo de control, **P <0,01.

5 Esta muestra que la tolerancia a la hipoxia y el tiempo de supervivencia de los ratones inyectados con preparación de la composición de vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina en diferentes proporciones ponderales pueden prolongarse significativamente (P <0,01), y la composición es antihipóxica, pudiendo prevenir y tratar las enfermedades y padecimientos causadas por la hipoxia. El mejor efecto se alcanza cuando la relación en peso de vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina es de 1:300:2.

10 **Ejemplo 5:** Función de la administración intragástrica de la composición de L-carnitina y vinpocetina, y la composición de L-carnitina, vinpocetina y clorhidrato de trimetazidina solas o en conjunto en ratones en modelos de hipoxia cerebral aguda

15 Se agrupan aleatoriamente 70 ratones machos Kunming en 7 grupos: grupo de control, grupo de L-carnitina 450 mg / kg, grupo de trimetazidina 9 mg / kg, grupo de vinpocetina 1,5 mg / kg, grupo de L-carnitina 450 + trimetazidina 9 mg / kg, grupo de trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5 mg / kg y grupo de L-carnitina 450 + trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5 mg / kg, con cada grupo de 10 ratones. Se administra 20mg / kg de preparación intragástrica a los ratones de los grupos experimentales, y el mismo volumen de solución salina normal al grupo control una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la última administración, se decapitan los ratones inmediatamente detrás de la oreja y cronometra el tiempo de respiración de los ratones después de su degüello. Véanse los resultados en la tabla 5.

25 **Tabla 5. Función de la preparación individual y preparación del compuesto en ratones con un modelo de hipoxia cerebral aguda (n=10, x ± S).**

Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de respiración después del degüello (S)
Grupo de control	17,4±1,8
L-carnitina 450	18,6±61,2
Trimetazidina 9	18,5±2,1
Vinpocetina 1,5	19,5±1,5
L-carnitina 450 + trimetazidina 9	23,8±1,3**
Trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5	20,1±1,6*
L-carnitina 450 + trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5	25,4±2,5**

Observaciones: En comparación con el grupo de control, *P <0,05, ** P<0,01.

5

Ensayo del indicador bioquímico del tejido cerebral: Después de la muerte de los ratones, inmediatamente se ponen sus tejidos cerebrales en un baño helado, se lavan en una solución salina helada para eliminar la sangre residual, y luego se agrega etanol anhidro helado según la proporción de 1:9. Bajo condiciones de baño helado, se usa una máquina homogenizadora de alta velocidad (10 s cada vez, a intervalos de 15 s durante 4 veces) para hacer que el tejido cerebral se vuelva 10% homogenizado cerebral. Se centrifuga lo homogenizado a una temperatura de 4°C a una velocidad de 2000 r/min durante 5 minutos para separar el sobre flotante y detectar el contenido de ácido glutámico (Glu), ácido aspártico (Asp), ácido aminobutírico (GABA) y glicina (Gly) en el tejido cerebral de los ratones mediante un analizador de aminoácidos.

15

Después de una lesión cerebral, el contenido de Glu, Asp, GABA y Gly, etc., (representativos del aminoácido excitador (EAA)) en el cerebro es mayor. En particular, uno de los mecanismos importantes que podría causar la muerte de las neuronas por lesión cerebral secundaria es la liberación excesiva de Glu. Una razón importante que conduce a la muerte neuronal retrasada es la sucesión de daño debido a la sobrecarga de calcio en las neuronas, que es causada por la activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) por Glu. El grado en que se daña la función mitocondrial determina el método de muerte de las neuronas [Clemens JA, Stephenson D T, Smalsting E B. *Global ischemia activate nuclear. Storke, 1997, 28:1073-1076*]. Véanse los resultados en la tabla 6.

25

Tabla 6. Influencia sobre el contenido de EAA en el tejido cerebral (\bar{x} , \pm S, n = 10).

Grupo / Dosis (mg / kg)	Glu (μ mol/L)	Asp (μ mol/L)	GABA (μ mol/L)	Gly (μ mol/L)
Grupo de control	21,15 \pm 61,06	16,03 \pm 62,11	4,11 \pm 60,78	4,96 \pm 62,25
L-carnitina 450	18,45 \pm 61,22	15,68 \pm 64,23	3,71 \pm 61,11	3,54 \pm 61,29
Trimetazidina 9	17,02 \pm 60,99	15,21 \pm 62,06	3,44 \pm 61,12	3,49 \pm 61,12
Vinpocetina 1,5	19,12 \pm 62,01	15,46 \pm 62,21	3,15 \pm 61,05	3,82 \pm 61,84
L-carnitina 450 + trimetazidina 9	12,54 \pm 61,31**	15,20 \pm 61,05	3,15 \pm 60,68*	3,25 \pm 62,11
Trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5	13,45 \pm 61,91*	15,02 \pm 63,76	3,26 \pm 61,55	3,65 \pm 62,01
L-carnitina 450 + trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5	11,45 \pm 61,43**	14,98 \pm 61,48*	2,64 \pm 61,74**	3,22 \pm 61,48*

Observaciones: En comparación con el grupo de control, *P<0,05, **P<0,01.

30

La tabla 5 muestra que: Después del degüello, el tiempo de respiración (P<0,01) de los ratones en el grupo de L-carnitina 450 + trimetazidina 9mg / kg y el grupo de L-carnitina 450 + trimetazidina 9 + vinpocetina 1,5mg / kg se prolonga significativamente. La composición tiene un efecto sinérgico y tiene un efecto significativo contra hipoxia cerebral. Por lo tanto, se ha demostrado que la composición funciona para el tratamiento de enfermedades causadas por la falta de sangre y oxígeno en el tejido cerebral que incluyen, entre otras, apoplejía cerebral, secuelas de infarto cerebral y hemorragia cerebral, y arteriosclerosis cerebral.

35

La tabla 6 muestra que: En comparación con la preparación individual, la preparación del compuesto puede reducir significativamente el contenido de EAA en el tejido cerebral y protegerlo de las lesiones causadas por la hipoxia. Por lo tanto, se ha demostrado que la composición funciona para el tratamiento de lesiones nerviosas tales como la lesión del nervio óptico y la lesión del nervio craneal debido a la falta de sangre y oxígeno.

40

Ejemplo 6: Observación de la influencia de la administración intragástrica de L-carnitina y vinpocetina en diferentes combinaciones de dosis en ratas en condiciones de hipoxia hipobárica

45

Las dosis equivalentes de vinpocetina y L-carnitina para ratas se han calculado siguiendo las recomendaciones del fabricante para las dosis de una persona son, respectivamente:

50

Vinpocetina: 0,75, 1,5, 2,25mg / kg, el equivalente a la dosis diaria de 5, 10, 15mg para una persona;

L-carnitina: 150, 300, 450 mg / kg, el equivalente de la dosis diaria de aproximadamente 1, 2, 3 g para una persona;

5 L-carnitina + vinpocetina: se ajusta como 150 + 1,5, 300 + 1,5, 450 + 1,5, 300 + 2,25, 300 + 0,75mg / kg según el efecto diferente de los dos medicamentos.

10 Se eligen 70 ratas *Wister* con un peso de 150g ~ 190g, se agrupan al azar en 7 grupos: grupo de control normóxico: levantado y obtenido del área normal; grupo de hipoxia aguda: se coloca a los animales en una cabina de oxígeno hipobárico con presión parcial de oxígeno en cabina de 11,01 Kpa (aproximadamente igual a la presión parcial de oxígeno a una altitud de 5000 m), se exponen en el entorno de presión y oxígeno continuamente disminuidos durante 3 días, y luego se ponen en una cabina de oxígeno hipobárica con una presión parcial de oxígeno en cabina de 13,25 Kpa (aproximadamente igual a la presión parcial de oxígeno a una altitud de 4000 m), y se toman muestras [Yue ZHENG, Yang Ji, *Animal Models Commonly Used in Researches for Increasing Hypoxia Tolerance and Medicines for Increasing Hypoxia Tolerance, Pharm J Chin PLA, 2010, 26(2):170-173*]; grupo de administración: administración intragástrica de 10 ml / kg de preparación. Comenzando desde 4 días antes de colocarlos en la cabina de oxígeno hipobárico, se recopilan datos y se toman muestras durante 7 días consecutivos en una cabina de oxígeno hipobárico con una presión parcial de oxígeno en cabina de 13,25 Kpa (aproximadamente igual a la presión parcial de oxígeno a una altitud de 4000 m). Todos los animales tienen libertad para comer y beber.

20 Se miden los parámetros hemodinámicos: se inserta el cateterismo cardíaco en animales de cada grupo dentro del tiempo correspondiente, respectivamente, desde la vena yugular externa derecha hasta la arteria pulmonar y desde la arteria carótida común izquierda hasta la aorta y el ventrículo izquierdo; se registra con un grabador de fisiología de 4 canales la frecuencia cardíaca (HR), la presión de la arteria pulmonar (PAP), presión aórtica sistólica (SAP), presión aórtica diastólica (DAP), presión sistólica del ventrículo izquierdo (LVSP), presión diastólica del ventrículo izquierdo (LVEDP), la tasa máxima de aumento de presión del ventrículo izquierdo (+ dp / dt_{máximo}). Véanse los resultados en la tabla 7.

30 **Tabla 7. Influencia de L-carnitina + Vinpocetina en diferentes combinaciones de dosis en índices hematológicos de ratas en condiciones de hipoxia de meseta simulada (n= 0, x ± S).**

Grupo / Dosis (mg / kg)	PAP (kPa)	SAP (kPa)	DAP (kPa)	LVSP (kPa)	+dp/dt _{máximo} (kPa)	HR (calor/min)
Grupo de control normóxico	3,5±0,6	15,8±1,6	10,5±2,8	16,9±1,6	664±83	360±40
Grupo de hipoxia aguda	5,3±0,7	22,9±3,7	15,6±3,2	25,5±3,0	695±72	377±50
L-carnitina 150 + vinpocetina 1,5	4,8±0,7*	20,1±2,1*	13,5±3,2*	22,0±2,8*	630±75*	375±50
L-carnitina 300 + vinpocetina 1,5	4,0±0,5**	1,72±1,8**	11,5±2,4**	18,5±1,9**	515±60**	370±45
L-carnitina 450 + vinpocetina 1,5	3,9±0,7**	7,6±2,2**	112±2,1**	18,3±2,4**	520±45**	370±45
L-carnitina 300 + vinpocetina 2,25	3,5±0,8**	162±3,4**	10,6±2,7**	17,4±1,2**	495±55**	365±50
L-carnitina 300 + vinpocetina 0,75	4,9±0,5*	20,1±2,9*	14,0±2,8*	22,1±3,6*	660±75*	375±50

Observaciones: En comparación con el grupo de hipoxia aguda, *P<0,05, **P<0,01.

35 Análisis de gases en sangre: Se recolecta 1 ml de sangre de la aorta y se use heparina para evitar que la sangre se coagule y luego se miden los índices de gases en la sangre como presión parcial de oxígeno PaO₂ y saturación de oxígeno SaO₂. Véanse los resultados en la tabla 8.

40 **Tabla 8. Influencia de la L-carnitina + Vinpocetina en la combinación de dosificación diferente en el análisis de gases sanguíneos en ratas en condiciones de hipoxia de meseta simulada (n = 10, x ± S).**

Grupo	PaO ₂ (kPa)	SaO ₂ (%)
Grupo de control normóxico	12,2±2,4	91,4±6,3
Grupo de hipoxia aguda	5,5±1,5	63,7±13,8

Grupo	PaO ₂ (kPa)	SaO ₂ (%)
L-carnitina 150 + vinpocetina 1,5	6,8±1,6**	73,5±12,5**
L-carnitina 300 + vinpocetina 1,5	7,8±1,6**	77,2±14,8**
L-carnitina 450 + vinpocetina 1,5	8,3±2,2**	85,1±9,8**
L-carnitina 300 + vinpocetina 2,25	10,2±1,9**	91,2±16,1**
L-carnitina 300 + vinpocetina 0,75	6,5±1,2**	71,2±12,3**

Observaciones: En comparación con el grupo de hipoxia aguda, **P<0,01.

5 Medir los marcadores de daño miocárdico: recoger 2 ml de sangre de la aorta y medir la actividad de la deshidrogenasa láctica (LDH) y el contenido de endotelina plasmática (ET-1) y péptido natriurético auricular (ANP). Véanse los resultados en la tabla 9.

10 **Tabla 9 Protección de clorhidrato de L-carnitina + trimetazidina en combinación de dosificación diferente a lesión miocárdica de ratas bajo la condición de hipoxia de meseta simulada (n = 10, x ± S).**

Grupo	LDH (U / L)	ET-1 (pg / ml)	ANP (pg / ml)
Grupo de control normóxico	3469,17±236,15	188,52±30,05	172,13±52,17
Grupo de hipoxia aguda	4575,25±391,05	861,25±58,13	431,21±74,24
L-carnitina 150 + vinpocetina 1,5	4011,05±257,48**	352,57±55,04**	206,82±58,19**
L-carnitina 300 + vinpocetina 1,5	3826,25±352,67**	336,54±32,51**	278,45±51,23**
L-carnitina 450 + vinpocetina 1,5	3769,32±194,25**	306,22±56,67**	254,11±60,15**
L-carnitina 300 + vinpocetina 2,25	3652,01±225,36**	247,14±42,15**	295,16±51,14**
L-carnitina 300 + vinpocetina 0,75	4215,01±321,05*	355,03±48,12**	312,03±65,14**

Observaciones: En comparación con el grupo de hipoxia aguda, *P<0,05, **P<0,01.

15 Cambio morfológico de los tejidos del miocardio: Después de ejecutar las ratas, se toman sus corazones y se incrustan con parafina, y luego se cortan en secciones de 4µm, se tiñen regularmente con hematoxilina-eosina (HE), y se observa el cambio morfológico de los tejidos del miocardio con un microscopio óptico. Se halla que las fibras del músculo cardíaco de las ratas en el grupo de control normóxico están limpiamente organizadas con células rellenas y núcleos de células transparentes; las fibras del músculo cardíaco de las ratas en el grupo de hipoxia aguda están desorganizadas con células del miocardio anormalmente formadas y lesionadas en ondas y partes de células teñidas eosinófilicamente; el cambio morfológico de los tejidos del miocardio en el grupo de administración se mejora en diferente grado; las fibras del músculo cardíaco de las ratas en el grupo de L-carnitina 300 + vinpocetina 1,5 mg / kg están básicamente en orden con una rara tinción eosinófila.

25 La tabla 7 muestra que: los índices hemodinámicos de los grupos de administración aumentan significativamente, lo que demuestra que la composición de este grupo es antihipóxica y puede usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades tales como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca y conmoción con índices hemodinámicos bajos.

30 La tabla 8 muestra que: la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno de la sangre arterial de las ratas en los grupos de administración aumentan significativamente (P<0,01), demostrando que la composición de esta invención es antihipóxica y puede usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades e hipoxia respiratoria a gran altitud.

35 La tabla 9 muestra que: en comparación con el grupo control normóxico, la actividad LDH del plasma sanguíneo de las ratas en el grupo de hipoxia aguda aumenta significativamente (P<0,01), y el contenido de ET-1 y ANP aumenta marcadamente (P<0,01). En comparación con el grupo de hipoxia aguda, la actividad LDH de los grupos de administración disminuye significativamente, y el contenido de ET-1 y ANP disminuye marcadamente (P<0,01). Por lo tanto, se puede hallar que las composiciones de la presente invención pueden disminuir significativamente el grado de lesión del miocardio en condiciones de hipoxia hipobárica, pudiendo proteger en cierto grado los tejidos del miocardio.

40 El resultado de la observación de los tejidos del miocardio morfológicos demuestra que las composiciones de la presente invención pueden estabilizar la membrana celular del miocardio y proteger la célula del miocardio.

Ejemplo 7: Observación de la protección de inyectar vinpocetina 1,5 + L-carnitina 450 + clorhidrato de trimetazidina 9mg / kg a ratas bajo la condición de hipoxia miocárdica aguda.

5

Se narcotizan las ratas inyectando 45 mg / kg de pentobarbital sódico en sus cavidades abdominales, se colocan fijas con su espalda sobre las plataformas, se afeita el pelo en zonas quirúrgicas, se desinfectan las áreas con yodo, y se corta la tráquea y se inserte el tubo. Luego se abren por el pecho a lo largo de la tercera a la cuarta costilla en el borde izquierdo del esternón, se ventilan mecánicamente, se rompe el pericardio y se expone el corazón 15 minutos después de la operación, se inyecten los fármacos de los ensayos por vía intravenosa, y luego se liga la arteria coronaria descendente anterior a 2 mm por debajo de la unión de la estenosis pulmonar y la aurícula izquierda. A continuación, se puede ver que el tejido del miocardio debajo de la ligadura es blanco grisáceo y el miocardio normal en el área no hipóxica es de color rojo oscuro.

10

15

El centro del intervalo de cambio de blanco grisáceo es la zona infartada, y el borde de unión del blanco grisáceo y el rojo oscuro es el área hipóxica. A los 2 minutos, 30 minutos y 180 minutos respectivamente después de ligar la arteria coronaria descendente anterior, se coloca la sonda del medidor de flujo sanguíneo doppler láser en la zona de hipoxia (en otras zonas, el flujo sanguíneo, que es mayor que el límite del instrumento, está saturado), se ajusta el instrumento y, cuando el flujo sanguíneo de los tejidos del miocardio sea relativamente estable, se registra el flujo sanguíneo durante 1 minuto y se toma un valor promedio; después del final del registro, se ejecutan las ratas, se toma el homogeneizado de tejido miocárdico de las zonas infartadas, hipóxicas y no hipóxicas, y en 2 minutos, 30 minutos y 3 horas después de la isquemia miocárdica, se mide el flujo sanguíneo de los tejidos del miocardio y el contenido de glucosa, trifosfato de adenosina, 6-fosfofructoquinasa, piruvato deshidrogenasa y ácidos grasos libres en los tejidos del miocardio, respectivamente.

20

25

Se centrifuga el homogeneizado de acuerdo con las instrucciones del kit de detección a una velocidad de 4000 rpm durante 10 minutos. Luego, se mide el contenido de glucosa en el sobrenadante con un analizador bioquímico semiautomático, se mide la 6-fosfofructocinasa (6-PFK) y la piruvato deshidrogenasa (PDH) con el kit Elisa y se miden los ácidos grasos libres y el ATP con un espectrofotómetro. Véanse los resultados en las tablas 10 a 12.

30

Influencia de Vinpocetina 1,5 + L-carnitina 450 + clorhidrato de trimetazidina 9mg / kg en el metabolismo energético del tejido miocárdico

35

Glucosa: a los 2 minutos, 30 minutos y 3 horas después de la hipoxia miocárdica aguda, el contenido de glucosa en los tejidos del miocardio del área no hipóxica no presenta cambios obvios; en los tejidos miocárdicos del área hipóxica e infartada, el contenido de glucosa debería reducirse significativamente debido a los trastornos y al aumento de la glucólisis, pero los resultados de la detección no aparecen de ese modo después de 30 minutos y 3 horas de hipoxia. Por lo tanto, no tiene importancia estadística comparar con el grupo de control que recibió solución salina normal ($P < 0,05$).

40

ATP: en comparación con el grupo control con solución salina normal, los resultados de los grupos de tratamiento después de 2 minutos, 30 minutos y 3 horas de hipoxia miocárdica muestran que el contenido de ATP en los tejidos miocárdicos del área infartada aumenta significativamente después de 2 minutos de hipoxia miocárdica ($P < 0,01$), que es consistente con el contenido aumentado de glucosa dentro de un corto tiempo después de la hipoxia del miocardio; después de 30 minutos, el contenido de ATP en los tejidos del miocardio del área no hipóxica reduce significativamente ($P < 0,001$); después de 3 horas, el contenido de ATP del grupo de control que recibió solución salina normal en el área no hipóxica reduce significativamente, pero el del grupo de tratamiento aumenta significativamente. Se puede encontrar que a partir del contenido de ATP del grupo de tratamiento en dichas tres áreas del miocardio, el contenido de ATP en el área no hipóxica aumenta con el tiempo (563 después de 2 minutos, 406 después de 30 minutos, 807 después de 3 horas). El contenido de ATP en el área hipóxica no tiene una disminución obvia (741, 698, 607). El contenido de ATP en el área hipóxica tiende a reducirse con el tiempo (683, 477, 461), pero no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

50

55

La 6-fosfofructoquinasa (6-PFK) es una enzima limitante de la velocidad principal, que cataliza fosfato de 6-fructosa en fructosa-1, 6-difosfato en la reacción de glucólisis no en equilibrio, y su contenido aumentado significa la actividad de la ruta glucolítica. El resultado de este experimento muestra, que en comparación con el grupo control que recibió solución salina normal, el contenido de 6-PFK en los grupos que recibieron el fármaco se reduce en poco tiempo después de la administración del fármaco, pero aumenta significativamente desde los 30 minutos a 3 horas ($P < 0,05$), lo que demuestra que la glucólisis es muy activa después de 2 minutos de su administración.

60

65

Piruvato deshidrogenasa (PDH): El PDH es una enzima importante que puede convertir el ácido pirúvico en acetil coenzima A con oxidación aeróbica. Su mayor actividad significa que se mejora la oxidación aeróbica. Los resultados del experimento muestran que, en zonas no hipóxicas, hipóxicas e infartadas del miocardio, el

contenido de PDH de los grupos de administración es significativamente menor que el del grupo de control dentro de los 2 minutos posteriores a la ligadura de la arteria coronaria. Pero después de 2 minutos, el contenido de PDH aumenta gradualmente, y después de 3 horas, el contenido de PDH en áreas no hipóxicas, hipóxicas e infartadas aumenta significativamente, lo que es obviamente diferente al del grupo de control que recibió solución salina normal.

Ácidos grasos libres (FFA): después de 2 minutos desde la administración, el contenido de ácidos grasos libres en áreas no hipóxicas, hipóxicas e infartadas aumenta en comparación con el del grupo que recibió solución salina normal, pero el aumento no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

Flujo sanguíneo en el área infartada del miocardio: en comparación con el grupo que recibió solución salina normal, el flujo sanguíneo en el área infartada de los tejidos del miocardio en diferentes momentos aumenta después de inyectar hidrocloreto de trimetazidina 9+vinpocetina 1,5+L-carnitina 450 mg / kg en ratas con modelos de hipoxia miocárdica aguda, pero el aumento no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

El resultado muestra que la composición puede optimizar el suministro de energía a los tejidos miocárdicos anóxicos, lo que demuestra que puede usarse para la profilaxis y el tratamiento de la miocardiopatía isquémica grave, como el infarto de miocardio.

Tabla 10. Influencia de la preparación del compuesto L-carnitina en el metabolismo energético y el flujo sanguíneo del miocardio después de 2 minutos de isquemia miocárdica.

	Área no hipóxica		Área hipóxica		Área infartada	
	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento
G.S	0,44±0,15	0,45±0,14	0,37±0,03	0,31±0,07	0,34±0,16	0,41±0,29
ATP	747±345	563±260	879±210	741±211	351±117	683±273**
6-PFK	4,06±0,99	3,01±0,21*	4,47±1,54	2,79±0,21**	4,54±0,51	3,31±0,51**
PDH	1,76±0,71	1,00±0,09**	1,78±0,61	1,14±0,14*	1,88±0,39	1,36±0,24**
FFA	226±14,0	237±16,2	312±30,9	347±32,3	260±65,9	256±28,9
Flujo de sangre					836±19,3	852±21,6

En comparación con el grupo que recibió solución salina normal *P<0,05 ** P<0,01.

Tabla 11. Influencia de la preparación del compuesto L-carnitina en el metabolismo energético y el flujo sanguíneo del miocardio después de 30 minutos de isquemia miocárdica.

	Área no hipóxica		Área hipóxica		Área infartada	
	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento
G.S	0,45±0,12	0,48±0,13	0,62±0,24	0,53±0,12	0,45±0,12	0,36±0,07
ATP	966±313	406±65,7***	579±197	698±146	580±207	477±245
6-PFK	3,07±0,09	2,73±0,32*	3,66±0,66	3,10±0,41	3,89±0,64	4,03±0,70
PDH	1,06±0,09	1,16±0,15	1,17±0,28	1,08±0,17	1,56±0,23	1,64±0,28
FFA	256±17,9	275±39,1	246±39,4	250±26,4	261±90,1	246±80,8
Flujo de sangre					818±36,9	832±38,6

En comparación con el grupo que recibió solución salina normal, *P<0,05 **P <0,01 ***P<0,001.

Tabla 12. Influencia de la preparación del compuesto L-carnitina sobre el metabolismo energético y el flujo sanguíneo del miocardio después de 3 horas de isquemia miocárdica.

	Área no hipóxica		Área hipóxica		Área infartada	
	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento	Grupo dado solución salina normal	Grupo de tratamiento
G.S	0,42±0,10	0,44±0,10	0,83±0,21	0,93±0,14	0,85±0,15	0,63±0,22*
ATP	237±125	807±469**	917±320	607±228	385±196	461±286
6-PFK	2,88±0,44	3,91±0,66***	3,42±0,89	4,29±0,90*	3,99±0,81	5,21±1,28*
PDH	1,10±0,32	1,50±0,26**	1,15±0,18	1,47±0,39*	1,65±0,33	2,02±0,43
FFA	270±32,9	315±45,7	258±18,4	274±21,5	198±28,5	211±41,2
El flujo de sangre					859±17,7	870±21,7

En comparación con el grupo que recibió solución salina normal, * P <0,05 ** P <0,01 *** P <0,001

5

Ejemplo 8: Preparación farmacéutica de la composición de L-carnitina y vinpocetina en diferentes dosis

En la presente invención, se toma, por ejemplo, la combinación de L-carnitina y vinpocetina. Diversas preparaciones farmacéuticas que contienen L-carnitina y vinpocetina en diferentes dosificaciones se pueden hacer de acuerdo con los siguientes datos:

10

L-carnitina 100mg-30000mg por día; vinpocetina 1mg-30mg por día

Establecer la proporción de 30g:1 mg a 0,1g:30 mg

15

Vinpocetina: L-carnitina	Vinpocetina (peso): L-carnitina (peso)
1:30000	33,3mg:1000g
1:10000	100mg:1000g
1:1800	1g:1800g
1:1000	1g:1000g
1:500	1g:500g
1:300	1g:300g
1:100	1g:100g
1:66	1g:66g
1:10	1g:10g
1:3	1g:3g
1:30000 333mg: 1000g	

20

Ejemplo: Líquido oral de preparación del compuesto (vinpocetina + L-carnitina)

Formulación: L-carnitina	1000g
Vinpocetina	0,0333g
Agua destilada	Agregar a 10000ml

25

Procedimiento: Se toma L-carnitina y vinpocetina, disolver con 3000 ml de agua destilada y luego agregar agua destilada a 10000 ml.

1:10000	100mg: 1000g
---------	--------------

ES 2 668 525 T3

Ejemplo: Líquido oral de preparación del compuesto (vinpocetina + L-carnitina)

Formulación: L-carnitina	1000g
Vinpocetina	0,1g
Agua destilada	Agregar a 10000ml

5

Procedimiento: Se toma L-carnitina y vinpocetina, se disuelven con 3000 ml de agua destilada y luego se agrega agua destilada a 10000 ml.

1:1800	1g:1800g
--------	----------

10

Ejemplo: Jarabe de preparación del compuesto (vinpocetina + L-carnitina)

Formulación: L-carnitina	1800g
Vinpocetina	1g
Agua destilada	150ml
Jarabe sencillo	Agregar a 10000ml

15

Procedimiento: Se toma L-carnitina y vinpocetina, se agrega agua destilada y luego se agrega jarabe simple a 10000 ml

1:1000	11g:1000g
--------	-----------

20

Ejemplo: Emulsión de preparación del compuesto (vinpocetina + L-carnitina)

Formulación: L-carnitina	1000g
Vinpocetina	1g
Polvo de goma árabe	125g
Polvo de tragacanto	7g
Sacarina sódica	0,1g
Aceite de almendra volátil	1ml
Etilparabeno	0,5g
Agua destilada	Agregar a 1000ml

25

Procedimiento: Se muele uniformemente la goma arábiga, L-carnitina y vinpocetina, primero se agregan 250ml de agua destilada, se muelen en una sola dirección para hacer una emulsión preliminar, y luego se agrega la solución acuosa de sacarina sódica, aceite de almendras volátiles, solución de etilparabeno, se agrega lentamente mucilago de tragacanto y el resto destila agua, y se agitan uniformemente.

1:500	1g:500g
-------	---------

30

Ejemplo: Inyección de preparación del compuesto (L-carnitina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	500g
Vinpocetina	1g
Edetato disódico	0,5g
Ácido clorhídrico	20g
Agua para inyección	Agregar a 1000ml

ES 2 668 525 T3

5 Procedimiento: Se agrega el 80% de la formulación agua para inyección en el recipiente, luego se disuelve L-carnitina y vinpocetina en el agua, se agrega la solución preparada de edetato disódico y ácido clorhídrico, y se revuelve para que sean uniformes. Se ajusta el valor de PH de la solución entre 6,0 y 6,2, luego se agregue el resto de agua para inyección y se decolora la solución con 0,1% de carbón activo. A continuación, se filtra la solución con filtro de vidrio sinterizado y filtro de membrana, se incrusta en una atmósfera de nitrógeno y se esteriliza con vapor circulante a 100 °C durante 15 minutos.

10 1:300 1g:300g

Ejemplo: Transfusión de preparación del compuesto (L-carnitina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	300g
Vinpocetina	1g
Edetate disódico	5g
Ácido clorhídrico	200g
Agua para inyección	Agregar a 10000ml

15 Procedimiento: Se toman aproximadamente 8000 ml de agua caliente para inyección, se coloque L-carnitina y vinpocetina en línea con la formulación y se revuelve para disolverlos por completo, se agrega antioxidante y se ajusta el valor de pH a aproximadamente 6,0 con ácido clorhídrico al 10%. Posteriormente, se agrega la cantidad definida de agua para inyección, se decolora la solución con 0,15% de carbón activo, se filtra la solución para que quede transparente y se coloca la solución en una botella de infusión de 100 ml. A continuación se airea nitrógeno, se tapa la botella y se enrosca la tapa, y se esteriliza a 100 °C durante 30 minutos.

20 1:66 1g:66g

25 Ejemplo: Transfusión de preparación del compuesto (vinpocetina + L-carnitina)

Formulación: L-carnitina	660g
Vinpocetina	10g
Edetate disódico	5g
Ácido clorhídrico	200g
Agua para inyección	Agregar a 10000ml

30 Procedimiento: Se tomen aproximadamente 8000 ml de agua caliente para inyección, se coloque L-carnitina y vinpocetina en línea con la formulación y se revuelven para disolverlos por completo, se agregue antioxidante y se ajusta el valor de pH a aproximadamente 6,0 con ácido clorhídrico al 10%. A continuación, se agrega la agua adecuada para la inyección, se decolora la solución con un 0,15% de carbón activo, se filtra la solución para que quede transparente e se coloca la solución en una botella de infusión de 100 ml. Posteriormente se airea nitrógeno, se tape la botella y enrosca la tapa, y se esteriliza a una temperatura de 100 °C durante 30 minutos.

35 1:10 1g:10g

40 Ejemplo: Tabletas de preparación del compuesto (L-carnitina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	1000g
Vinpocetina	100g
Lactosa	1500g
Almidón	500g
10% pasta de almidón	200g

ES 2 668 525 T3

Almidón seco	20g
Estearato de magnesio	15g
Hacer 10000 tabletas	

5 Procedimiento: Se criba L-carnitina y vinpocetina a través de un tamiz de malla 80, se mezclan uniformemente con almidón y lactosa, y se agrega lechada de almidón para convertirlos en material blando. A continuación se hacen partículas a través del tamiz de malla 14, se secan las partículas a una temperatura de 70 °C ~ 80 °C, se repasan las partículas a través del tamiz de malla 12, y se mezclan uniformemente con almidón seco y estearato de magnesio, y se hacen tabletas.

1:10 1g:10g

10

Ejemplo: Tablet de liberación sostenida de preparación del compuesto (L-carnitina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	2000g
Vinpocetina	200g
Ácido cítrico	10g
HPMC (K4M)	160g
Lactosa	180g
Estearato de magnesio	2mg
Hacer 10000 tabletas	

15

Procedimiento: Se mezcla L-carnitina, vinpocetina, HPMC y lactosa de manera uniforme, se disuelve el ácido cítrico en etanol para hacer material blando como humectante, se hacen partículas, se secan y se acomodan las partículas, se mezclan las partículas uniformemente con estearato de magnesio y se hacen tabletas.

1:3 1g:3g

20

Ejemplo: Cápsula blanda de preparación del compuesto (L-carnitina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	En 3000 porciones
Vinpocetina	En 1000 porciones
Gelatina	En 1000 porciones
Glicerina	En 55-66 porciones
Agua	En 1200 porciones
Óleum morrhuae o aceite vegetal comestible refinado	Cantidad definida

25

Procedimiento: Se toma L-carnitina y vinpocetina, se disuelve en óleum morrhuae o aceite vegetal refinado (quitar la grasa sólida a una temperatura de aproximadamente 0°C) y se ajusta la concentración de la solución para que cada cápsula blanda contenga 90% ~ 120% de vitamina L-carnitina, más del 85% de vitamina D según la etiqueta. Se deja la solución a un lado, se toma glicerina y agua, se calientan a una temperatura de 70 °C ~ 80 °C, y se agrega gelatina, se mezcla y se disuelve la gelatina, y luego se incuban durante 1 a 2 horas. A continuación, se retira la espuma flotante, se filtra y se agrega a la máquina para hacer pastillas blandas. Posteriormente se recogen cápsulas blandas condensadas con parafina líquida como refrigerante, se limpia el adhesivo refrigerante con gasa y se soplan las cápsulas blandas con viento frío a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se secan las cápsulas blandas a una temperatura de 25 °C ~ 35 °C durante 4 horas, se lavan con éter de petróleo dos veces (cada una durante 3 a 5 minutos) para eliminar la parafina líquida exterior y se vuelven a lavar con etanol al 95% y se secan a una temperatura de 30 ~ 35 °C durante 2 horas, se filtran, se revisan y se envasan las cápsulas blandas.

35

1:3 1g:3g

40

Ejemplo: Supositorio de preparación del compuesto (vinpocetina + L-carnitina)

ES 2 668 525 T3

Formulación: L-carnitina	300g
Vinpocetina	100g
Etilparabeno	0,5g
50% etanol	100ml
Polisorbato 80	100ml
Gelatina gelatinosa	Agregar a 3000g
Hacer 2000 supositorios	

5 Procedimiento: Se toma L-carnitina y vinpocetina, se agrega al etanol y se hierve hasta su disolución completa, se agrega etilparabeno y se mezcla, se agrega una cantidad definida de glicerina y se mezcla uniformemente, y luego se añade lentamente la solución en sustrato de gelatina glicerinada para conservar el calor y se utiliza posteriormente. Se agrega polisorbato y se mezcla uniformemente, y luego se mezcla lentamente la solución y se añade en el sustrato de gelatina glicerinada, se mezcla bien y se conserva el calor a 55 °C, y se aplique en la membrana y se enfría.

10 **Ejemplo 9:** Preparación farmacéutica que contiene L-carnitina, vinpocetina y clorhidrato de trimetazidina

L-carnitina: clorhidrato de vinpocetina: trimetazidina (300mg:1mg:2mg)

15 **Ejemplo:** Tabletas de L-carnitina con preparación del compuesto

Formulación: L-carnitina	300g
Vinpocetina	1g
Clorhidrato de trimetazidina	2g
Lactosa	150g
Almidón	50g
10% pasta de almidón	100g
Almidón seco	10g
Estearato de magnesio	5g
Haga 1000 tabletas	

20 Procedimiento: Se criba L-carnitina, vinpocetina y clorhidrato de trimetazidina a través de un tamiz de malla 80, se mezcla uniformemente con almidón y lactosa, y se agrega pasta de almidón para convertirlos en material blando. Posteriormente se hacen partículas a través del tamiz de malla 14, se secan las partículas a una temperatura de 70 °C ~ 80 °C, se repasan las partículas a través del tamiz de malla 12, y se mezclan uniformemente con almidón seco y estearato de magnesio, y se hacen tabletas.

25 **Ejemplo 10:** Preparación farmacéutica que contiene L-carnitina y vinpocetina Según las especificaciones para supositorios, L-carnitina: vinpocetina (300 mg: 0,25 mg).

30 **Ejemplo:** Supositorio de preparación del compuesto (L-carnitina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	300g
Vinpocetina	0,25g
Etilparabeno	0,5g
50% etanol	100ml
Polisorbato 80	100ml
Gelatina gelatinosa	Agregar a 3000g
Haz 1000 supositorios	

Procedimiento: Se toma L-carnitina y vinpocetina, se agrega al etanol y se hierve hasta su disolución completa, se agrega etilparabeno y se mezcla, se agrega una cantidad definida de glicerina y se mezcla

uniformemente, y luego se añade lentamente la solución en sustrato de gelatina glicerizada para conservar el calor y se usa posteriormente. Se añade polisorbato y se mezcla uniformemente, y luego se mezcla lentamente la solución y se agrega al sustrato de gelatina glicerizada, se revuelve bien y se mantiene el calor a 55 °C, y se aplica en la membrana y se enfría.

5

Ejemplo 11: Preparación farmacéutica que contiene L-carnitina, vinpocetina y clorhidrato de trimetazidina

10 Según las especificaciones para tabletas, L-carnitina: clorhidrato de trimetazidina: vinpocetina (500 mg: 20 mg: 10 mg).

15 Ejemplo: Tabletado de preparación del compuesto (L-carnitina + clorhidrato de trimetazidina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	500g
Clorhidrato de trimetazidina	20g
Vinpocetina	10g
Lactosa	150g
Almidón	50g
10% pasta de almidón	100g
Almidón seco	10g
Estearato de magnesio	5g
Haga 1000 tabletas	

20 Procedimiento: Se criba L-carnitina, clorhidrato de trimetazidina y vinpocetina a través de un tamiz de malla 80, se mezcla uniformemente con almidón y lactosa, y se agrega pasta de almidón para convertirlos en material blando. A continuación se hacen partículas a través del tamiz de malla 14, se secan las partículas a una temperatura de 70 °C ~ 80 °C, se repasan las partículas a través del tamiz de malla 12, y se mezclan uniformemente con almidón seco y estearato de magnesio, y se hacen tabletas.

25 **Ejemplo 12:** Tabletado de preparación del compuesto (L-carnitina + clorhidrato de trimetazidina + vinpocetina)

Formulación: L-carnitina	500g
Clorhidrato de trimetazidina	20g
Vinpocetina	10g
Lactosa	150g
Almidón	50g
10% pasta de almidón	100g
Almidón seco	10g
Estearato de magnesio	5g
Haga 1000 tabletas	

30 Procedimiento: Se criba L-carnitina, clorhidrato de trimetazidina y vinpocetina a través de un tamiz de malla 80, se mezcla uniformemente con almidón y lactosa, y se agrega pasta de almidón para convertirlos en material blando. A continuación se hacen partículas a través del tamiz de malla 14, se secan las partículas a una temperatura de 70 °C ~ 80 °C, se repasan las partículas a través del tamiz de malla 12, y se mezclan uniformemente con almidón seco y estearato de magnesio, y se hacen tabletas.

35 **Ejemplo 13:** Embalaje combinado de L-carnitina, clorhidrato de trimetazidina y preparaciones de vinpocetina

Se prepara o se compra L-carnitina, trimetazidina hidrocloreto y preparaciones de vinpocetina por separado, tal y como se muestra en la tabla 13.

40 **Tabla 13. Preparaciones de clorhidrato de L-carnitina y trimetazidina en diferentes especificaciones.**

ES 2 668 525 T3

Preparación de L-carnitina	Preparación de clorhidrato de trimetazidina	Preparación de vinpocetina
Inyección 0,5g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina 2 mg	Inyección 5 mg
Inyección 1g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina 3 mg	Inyección 10 mg
Inyección 2g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina 5mg	Inyección 20 mg
Tableta oral 0,25g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina 10mg	Inyección 30 mg
Tableta oral 0,333g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina 15 mg	Tableta oral 5 mg
Tableta oral 0,5g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina recubierta 20 mg	Tableta oral 10 mg
Tableta oral 1g	Tableta de clorhidrato de trimetazidina de liberación sostenida 35 mg	Tableta oral 15 mg
Líquido oral 2,5 ml:0,25g	Inyección de clorhidrato de trimetazidina 2 ml:5 mg	Tableta de liberación sostenida 10 mg
Líquido oral 5 ml:0,5g	Inyección de clorhidrato de trimetazidina 5 ml:10 mg	Tableta de liberación sostenida 15 mg
Líquido oral 10 ml:1g		
Líquido oral 50ml:5g		
Líquido oral 100 ml:10g		
Líquido oral 500 ml:50g		

Empacar dos o todas las tres preparaciones mencionadas al azar en una combinación. El número de preparación de cada combinación se puede determinar de acuerdo con las necesidades clínicas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica antihipóxica que comprende vinpocetina y un compuesto de carnitina, o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que:
- 5
- el compuesto de carnitina se selecciona de L-carnitina, acetil L-carnitina, propionil L-carnitina o una sal farmacéuticamente aceptable,
 - la composición comprende además trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable, y
 - en el que la relación en peso de la vinpocetina, el compuesto de carnitina y la trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable es de 1:3-30000:0,03-60.
- 10
2. Composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 1, en la que las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de carnitina comprenden sus sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metilsulfónico y ácido p-toluenosulfónico.
- 15
3. Composición farmacéutica tal y como se describe en las reivindicaciones 1 a 2, en la que la relación en peso de vinpocetina, compuesto de carnitina y sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y trimetazidina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 1:33-1800:0,5-12.
- 20
4. Composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 3, en la que la relación en peso de vinpocetina, L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina es de 1:300:2.
- 25
5. Preparación farmacéutica, en la que la preparación se prepara con una composición farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como ingrediente activo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 30
6. Preparación farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 5, en la que la preparación farmacéutica tiene una forma para su administración oral, administración por inyección o administración tópica.
- 35
7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la preparación farmacéutica tiene una forma para su administración oral, administración por inyección o administración tópica y en la que:
- la forma para su administración oral comprende tabletas convencionales, tabletas de liberación sostenida, gránulos, cápsulas duras o blandas, siropes, soluciones y emulsiones;
 - la forma para su administración por inyección se inyecta de forma estéril en forma de solución acuosa, microemulsiones de aceite en agua o en polvo para inyección; o
 - la forma para su administración tópica es un parche, supositorio, crema, ungüento, gel, solución o suspensión.
- 40
- 45
8. Composición farmacéutica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como un medicamento.
- 50
9. Composición farmacéutica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento contra la hipoxia, y profilaxis y tratamiento de diversas enfermedades y padecimiento causados por hipoxia.
- 55
10. Composición farmacéutica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en la profilaxis y el tratamiento de la hipoxia hipotónica y la hipoxia circulatoria.
- 60
11. Composición farmacéutica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en la profilaxis y el tratamiento de hipoxia de altura, hipoxia de túnel, aerohipoxia, hipoxia por buceo e hipoxia en cabina presurizada, la hipoxia circulatoria incluye hipoxia causada por el bloqueo de los vasos sanguíneos, hipoxia causada por estenosis de los vasos sanguíneos e hipoxia causada por insuficiencia cardíaca.
- 65
12. Composición farmacéutica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la profilaxis y el tratamiento de mareos, encefalia, tinnitus, visión tenue, astenia de extremidades, disminución de la capacidad de ejercicio, lentitud mental, deterioro de la memoria, náuseas, vómitos, palpitaciones, braquipnea, polipnea, latidos cardíacos rápidos y débiles; y estrés

a gran altitud, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca, conmoción, hipoxia respiratoria, lesión del nervio óptico, lesión del nervio craneal, apoplejía cerebral, secuela de infarto cerebral y hemorragia cerebral y arteriosclerosis cerebral.

- 5 13. Composición farmacéutica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13, en la que la composición farmacéutica tiene una forma para su administración oral, administración por inyección o administración tópica.
- 10 14. Composición farmacéutica descrita en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en la que, las dosificaciones diarias de la composición farmacéutica para adultos son: un compuesto de carnitina seleccionado de L-carnitina, acetil L-carnitina, propionil L-carnitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente de 10-500 mg/kg; vinpocetina 0,05-0,5 mg/kg; trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma 0,1-1,5 mg/kg.